

УДК 616.8-079.2

А. А. Скоромец, д-р мед. наук, проф., академик РАН,  
А. П. Скоромец, д-р мед. наук, проф.,  
Т. А. Скоромец, д-р мед. наук, проф.,  
Д. Г. Смолко<sup>1</sup>, канд. мед. наук, доц.

## К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация,*

*<sup>1</sup> Винницкий государственный медицинский университет*

*им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, Украина*

УДК 616.8-079.2

А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец, Д. Г. Смолко<sup>1</sup>  
К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация,*

*<sup>1</sup> Винницкий государственный медицинский университет*

*им. Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, Украина*

На основе данных литературы и анализа 280 собственных наблюдений пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью освещены вопросы патогенетических вариантов поражения нервной системы и наиболее частые клинические проявления при такой патологии. У 80 больных с выраженными нарушениями когнитивных функций исследовано состояние биомаркеров ишемии мозга в динамике натуральных антител к NR<sub>2</sub>A субъединице NMDA глутаматных рецепторов. Выявлена корреляция между снижением уровня антител и положительной динамикой неврологических синдромов, что позволяет рекомендовать эти тесты для диагностики ишемического поражения головного мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии на примере лечения Кортексином.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, антитела к NR<sub>2</sub>A субъединице NMDA глутаматных рецепторов, патогенез, клиника, принципы лечения, Кортексин.

UDC 616.8-079.2

A. A. Skoromets, A. P. Skoromets, T. A. Skoromets, D. G. Smolko<sup>1</sup>  
ABOUT THE PATHOGENESIS AND CLINIC OF BRAIN VASCULARIZATION  
CHRONIC IMPAIRMENTS

*The First St. Petersburg I. P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation,*

*<sup>1</sup> Vinnitsa N. I. Pirogov National Medical University, Vinnitsa, Ukraine*

Based on the analysis of literature and our own observations of 280 patients with chronic cerebrovascular insufficiency there are highlighted the questions of pathogenetic variants of the nervous system damage and the most frequent clinical manifestations of this pathology. In 80 patients with severe cognitive failures there was studied cerebral ischemia biomarkers in the dynamics of natural antibodies to NR<sub>2</sub>A subunit of the NMDA-glutamate receptor. The correlation between the decrease in the level of antibodies and positive dynamics of neurological syndromes that allows to recommend these tests for diagnosis of cerebral ischemia damage and monitoring the effectiveness of the therapy in the treatment of Cortexin example.

**Key words:** brain ischemia, antibodies to NMDA-glutamate receptors NR<sub>2</sub>A subunit, pathogenesis, clinic, principles of treatment, cortexin.

В литературе довольно много публикаций по различным аспектам ангионеврологии [1–4]. Издаются с учетом многоцентровых исследований клинические рекомендации по диагностике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) — это прогрессирующее поражение головного мозга сосудистой природы, развивающееся в результате хронической гипоперфузии головного мозга (т. е. снижения мозгового дебита более чем на 30 % от нормы), а также после повторных острых нарушений мозгового кровообращения (симптомных или асимптомных) [2; 3]. Для практического врача существует опреде-

ленная коллизия: с одной стороны, его работа становится все более регламентированной выпускаемыми стандартами и порядками оказания помощи пациентам с различными заболеваниями. Эти документы имеют федеральный уровень и обязательны к исполнению всеми специалистами. С другой стороны, ХНМК как отдельное заболевание в МКБ-10 отсутствует и кодируется в рубрике «Цереброваскулярные заболевания» I60–I69. Возможно, наиболее подходят рубрики «Другие цереброваскулярные заболевания» I67, к которой относят «Прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию (болезнь Бинсвангера)» I67.3, и «Другие уточненные цереброваску-

лярные заболевания» I67.8, с подрубрикой «Ишемия мозга (хроническая)». Остальные коды из этой рубрики отражают либо только наличие патологии сосудов без клинических проявлений (аневризма сосуда без разрыва, церебральный атеросклероз, болезнь Мойамойа и др.), либо острую гипертензионную энцефалопатию.

### Материалы и методы исследования

Нами проведено выборочное рандомизированное исследование для решения вопросов о факторах риска и основных клинических проявлениях хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Всего проанализировано 280 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет (40–55 лет — 80 (28,6 %) больных; 56–75 лет — 200 (71,4 %) человек). Из них женщин — 149 (53,2 %), мужчин 131 (46,8 %). У всех детально исследован неврологический статус по методике А. А. Скоромца и соавт. [5; 6] с использованием оценочных шкал (Американская национальная шкала здоровья — NIHSS, оригинальная шкала Е. И. Гусева и В. И. Скворцовой, шкалы Ренкина и Бартел), состояние высших мозговых функций исследовали с применением скринингового теста А. А. Скоромца и соавт. [5], краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [7], батареи лобных дисфункций, Монреальской школы оценки когнитивных функций (MoCA test), шкалы депрессии Бека, Гамильтона, Зунга, шкалы астенического состояния (ШАС), шкалы самооценки Спилбергера.

Состояние экстракраниальных и экстрацеребральных сосудов у всех пациентов оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и транскраниальной доплерографии (ТКДГ), у 29 % проведена магнитно-резонансная ангиография церебральных сосудов. У 83 % наших пациентов выполнены нейровизуализационные исследования головного мозга (компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ).

У 160 пациентов исследованы биомаркеры ишемии головного мозга по методике [8] (определяли уровень аутоантител к NR<sub>2</sub>A субъединице NMDA глутаматных рецепторов, к белку S-100, фрагментам пептидных молекул GluR<sub>1</sub>-рецепторов и др.).

### Результаты исследования и их обсуждение

Наши пациенты были направлены в клинику или на консультативный осмотр с различными диагнозами, которые встречаются и в литературе для обозначения ХНМК [9]:

- медленно прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- цереброваскулярная недостаточность;
- васкулярно-церебральная недостаточность;

— хроническая мозговая дисфункция сосудистой этиологии;

— хроническая ишемия мозга.

Как известно, в Европе и Северной Америке коллеги используют термин “vascular mild cognitive impairment”, поскольку фокусируют свое внимание на синдроме нарушений когнитивных функций.

Под диагнозом ХНМК подразумеваем поражение головного мозга вследствие действия различных сосудистых факторов риска:

- артериальная гипертензия;
- мерцательная аритмия и другие факторы риска хронических кардиогенных эмболий;
- сердечная недостаточность;
- перенесшие ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА);
- последствия внутримозговых кровоизлияний;
- метаболические нарушения в виде сахарного диабета, ожирения, хронической почечной недостаточности;
- множественные «немые» инсульты;
- стеноз брахиоцефальных артерий;
- синдром сонного апноэ и многие другие.

Процессы поражения головного мозга имеют два вектора развития. С одной стороны, повреждение вызывается острым или хроническим нарушением перфузии мозга. С другой стороны, сосудистое поражение приводит к активации дегенеративных процессов в головном мозге. В основе дегенерации заложены процессы программированной клеточной гибели — апоптоза. При чем такой апоптоз является патологическим и вовлекает в повреждение не только страдающие от недостаточной перфузии нейроны, но и здоровые нервные клетки. Часто дегенерация является причиной нарушений когнитивных функций. Дегенеративные процессы не всегда развиваются непосредственно в момент нарушения мозгового кровообращения или сразу после него. Иногда дегенерация бывает отсроченной и в таком случае может проявляться через месяц после пускового фактора.

Вовлеченность ишемии головного мозга в активацию дегенеративных процессов играет большую роль у пациентов с предрасположенностью к таким распространенным заболеваниям, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Очень часто прогрессирование сосудистых нарушений и нарушение перфузии головного мозга становятся пусковым фактором для манифестации данных заболеваний [10]. Во многих работах исследователи уделяют этому большое внимание.

Более чем у половины наших пациентов нарушение мозгового кровообращения сопровождалось макроскопическими изменениями в мозговой ткани. Проявлением такого поражения мог быть либо «симптомный» инсульт или ТИА, ли-

бо «немой» инсульт. Полезный инструмент в ведении таких больных — МРТ, позволяющая объективизировать изменения в мозге [11].

Нейровизуализационные синдромы при хроническом нарушении мозгового кровообращения (по данным МРТ) у наших больных были следующие:

— многоочаговое поражение головного мозга — последствия множественных лакунарных инфарктов в глубинных отделах мозга;

— диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия, лейкоарайоз);

— заместительная гидроцефалия — расширение пространства Вирхова — Робина, увеличение размеров желудочков мозга, увеличение размеров субарахноидального пространства;

— атрофия гиппокампов;

— инсульты в стратегических зонах;

— множественные микрогеморрагии.

Современные данные фундаментальных научных исследований раскрывают ранее неизвестные особенности патогенеза поражения головного мозга при ХНМК. Головной мозг — это орган, обладающий высоким потенциалом к регенерации и компенсации.

*Факторы, определяющие вероятность повреждения мозга:*

— длительность ишемии — короткая ишемия с ранним спонтанным восстановлением кровотока способствует развитию ТИА или «немого» инсульта, а не собственно инсульта;

— активность механизмов компенсации — многие неврологические расстройства легко компенсируются за счет сохранных функций;

— активность механизмов ауторегуляции мозгового кровотока позволяет быстро восстановить перфузию при ее нарушении за счет открытия коллатерального кровотока;

— нейропротективный фенотип — многие патологические состояния способствуют активации эндогенных защитных механизмов (например, сахарный диабет является примером метаболического прекодиционирования), что может повышать устойчивость ткани головного мозга к ишемии.

Таким образом, особенность метаболизма ткани головного мозга позволяет компенсировать многие, в том числе тяжелые, нарушения перфузии головного мозга у пациентов с длительным анамнезом сосудистых факторов риска. Так, нарушения когнитивных функций и очаговые симптомы не всегда коррелируют с выраженностью морфологического поражения головного мозга. Так же как и наличие множественных факторов риска не обязательно приводит к выраженному поражению головного мозга. Большое значение в развитии повреждения играют механизмы эндогенной защиты нервной ткани, часть

из которых носит врожденный, а часть приобретенный характер.

### *Клинические проявления ХНМК*

Как уже упоминалось, ХНМК — это синдром поражения головного мозга у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединенными общими особенностями кровотока и дегенеративных процессов, что позволяет нам рассматривать это состояние, выделяя три группы симптомов:

1) синдром нарушений когнитивных функций;

2) эмоционально-аффективные расстройства;

3) очаговые неврологические симптомы (последствия перенесенных симптомных или «немых» инсультов).

Такое разделение имеет большое значение для ведения пациентов, поскольку позволяет выделить отдельные компоненты, оценить роль каждого из них и подобрать терапию, исходя из потребностей пациента.

### *Эмоционально-аффективные расстройства*

Развитие эмоционально-аффективных расстройств связано с гибелью моноаминергических нейронов головного мозга, где в качестве основных нейромедиаторов выступают серотонин, норадреналин и дофамин. В настоящий момент весьма привлекательной представляется концепция, согласно которой симптомы эмоционально-аффективных расстройств можно разделить на группы в зависимости от дефицита или дисбаланса нейромедиатора, вызывающего эти расстройства [12].

Симптомы дефицита *серотонина* — тревога, приступы паники, тахикардия, тахипноэ, потливость, сухость слизистых оболочек, нарушения пищеварения, боли.

Симптомы дефицита *дофамина* — ангедония, нарушения пищеварения, нарушение плавности и содержательности мышления.

Симптомы дефицита *норадреналина* — утомляемость, нарушение внимания, трудности его концентрации, замедление мыслительных процессов, двигательная заторможенность, боли.

Привлекательность такого подхода заключается в возможности проведения «мостика» между фундаментальными разработками и реальной клинической ситуацией. Врач может группировать жалобы в зависимости от принадлежности к группе синдромов дефицита моноаминов, и на основании этого обобщения возможен подбор лекарственных препаратов. Любопытно, что многие препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, влияют на моноаминовые системы и, в некоторых ситуациях, способны оказать лечебный эффект за счет влияния на эмоциональную сферу.

Однако исследований на эту тему мало. Таким образом, за всеми эмоционально-аффективными жалобами и диагнозами скрываются [13]:

- а) снижение активности в ЦНС:
  - ГАМК-нейронов;
  - серотониновых нейронов;
  - дофаминовых нейронов;
- б) повышение активности в ЦНС и вегетативной нервной системе:
  - гистаминовых нейронов;
  - глутаматных нейронов;
  - норадреналиновых нейронов;
  - субстанции Р.

Нарушение моноаминэргических нейронов приводит к формированию различных групп синдромов: депрессии, тревоги, астении, апатии, «снижения порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов», а также ряда других. Снижение порога восприятия интеро- и экстерорецепторами в сочетании с соматическими заболеваниями и возрастными особенностями физиологии приводит к формированию следующих жалоб у пациентов с ХНМК: «мушки» перед глазами, шум в голове, полимиалгии, онемение в конечностях, ощущение сердцебиения, ощущение нехватки воздуха, синдром раздраженной кишки и др.

Таким образом, характер функционирования моноаминовых нейронов в условиях измененного мозгового кровотока и ишемическое поражение мозга при ХНМК формируют клиническую картину, хорошо знакомую многим специалистам, работающим в стационарах и поликлиниках. Эмоционально-аффективные расстройства у таких пациентов в отличие от таковых с полноценным мозговым кровотоком имеют ряд особенностей, которые следует учитывать при выборе лечебной тактики:

1. Выраженность депрессивных расстройств, как правило, не достигает степени большого депрессивного эпизода по критериям DSM IV.
2. Депрессия часто сочетается с тревожными симптомами.
3. На ранних стадиях заболевания эмоциональные расстройства при ХНМК носят ипохондрические черты и представлены, в основном, соматическими симптомами (нарушение сна, аппетита, головная боль).
4. Ведущими симптомами являются ангедония и психомоторная заторможенность.
5. Выраженные жалобы на расстройства когнитивных функций (снижение концентрации внимания, замедленность мышления).
6. Тяжесть депрессивных симптомов при ХНМК зависит от стадии заболевания и выраженности неврологических нарушений.
7. При нейровизуализации выявляются поражения, прежде всего, субкортикальных отделов лобных долей. Наличие и тяжесть симптомов депрессии также сочетаются с очаговыми измене-

ниями белого вещества лобных долей и признаками ишемии базальных ганглиев.

8. Парадоксальный паттерн лекарственного ответа.
9. Высокий плацебо-ответ.
10. Высокая чувствительность к нежелательным явлениям антидепрессантов (рекомендовать использование малых доз более легких и селективных препаратов).
11. Интенсивность связана с уровнем бодрствования.
12. Мимикрия под соматические заболевания.
13. Нестабильные функциональные связи с физическими нагрузками, приемом пищи, лекарственными средствами.

Депрессия является значимой мишенью для лечения. Она не только влияет на качество жизни больных с ХНМК, но и фактор риска инсульта. Депрессия также может приводить к снижению когнитивных функций и не способствует комплаентности пациентов. Имеются данные литературы о том, что длительно существующая депрессия может приводить к дегенеративным процессам, что проявляется снижением метаболизма головного мозга и структурными его изменениями [14–24].

Длительно существующая депрессия и когнитивный дефицит могут приводить к возникновению перечисленных ниже синдромов, свидетельствующих о нарушении структуры мышления и способности осознавать свои ощущения и формулировать следующие жалобы:

- чувство неопределенного тотального физического неблагополучия — коэнестезия;
- неспособность пациента формулировать свои жалобы — алекситимия;
- тягостное, неприятное телесное ощущение, локализуемое на поверхности тела или во внутренних органах, лишенное предметности (чем отличается от висцеральных галлюцинаций), возникающее в отсутствие объективного патологического процесса в месте ее локализации — сенестопатии.

Наличие данных симптомов — неблагоприятный прогностический признак для выздоровления пациента.

Депрессия при ХНМК тесно связана с расстройствами когнитивных функций. Больные переживают из-за своей нарастающей интеллектуальной и, как правило, двигательной неспособности. Это вносит существенный вклад в формирование депрессивных расстройств в отсутствии выраженного снижения критики на ранних стадиях заболевания. Эмоционально-аффективные и когнитивные нарушения могут быть результатом дисфункций лобных отделов головного мозга. Так, в норме связи дорсолатеральной лобной коры и стриарного комплекса участвуют в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении цели дея-



тельности. В результате феномена разобщения при хронической ишемии мозга возникает недостаточность положительного подкрепления, что является предпосылкой возникновения депрессии [25].

Терапия соматотропными препаратами может влиять на эмоционально-аффективные расстройства. Тревожные расстройства среди пожилых лиц с ХНМК обусловлены широким спектром лекарственно-индуцированных тревожных состояний. Приведем некоторые соматотропные препараты, которые способствуют развитию тревожных расстройств у пациентов с ХНМК:

- антихолинергические препараты;
- антигипертензивные препараты ( $\beta$ -адреноблокаторы);
- сердечные гликозиды;
- бронходилататоры (сальбутамол, теofilлин);
- нестероидные противовоспалительные препараты и др.

Для более эффективной работы врача с пациентами с эмоционально-аффективными расстройствами на приеме разработан четырехкомпонентный опросник (4DSQ), включающий 4 блока показателей: депрессия, тревога, дистресс и соматизация. На заполнение и расшифровку уходит несколько минут. Данный опросник был валидизирован для России, и результаты исследования опубликованы — «СТАРТ» [26].

Анализ нарушений когнитивных функций у наших пациентов при ХНМК позволяет выделить следующие их особенности.

Часто встречающимся синдромом при ХНМК является расстройство когнитивных (познавательных) функций. Для их обозначения в литературе используют термин «сосудистые расстройства когнитивных функций», или СРКФ (англ. *vascular cognitive impairment*). Данный термин объединяет все формы нарушений когнитивных функций — от легкого дефицита до деменции. В группе «сосудистых расстройств когнитивных функций» выделяют следующие категории: 1) умеренные нарушения когнитивных функций; 2) сосудистая деменция; 3) смешанный (сосудистодегенеративный) тип — сочетание нарушений когнитивных функций «альцгеймерского типа» с васкулярно-церебральными поражениями [27].

Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, приобретая особое значение для врачей-терапевтов, которым в повседневной клинической практике приходится встречаться с гетерогенной группой пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением познавательных функций. В литературе отмечена более высокая частота госпитализаций, инвалидизации и уровень смертности у пациентов, имеющих нарушения когнитивных функций, чем у больных без таковых [28–33]. Это во многом объясняется снижением комплаентности у данной группы пациен-

тов и нарушением способности адекватно оценивать ими симптомы основного заболевания [34; 35].

Нарушения когнитивных функций нередко предшествуют развитию других неврологических расстройств, таких как изменение походки с пирамидными, экстрапирамидными и мозжечковыми расстройствами [36]. Считается, что сосудистые расстройства когнитивных функций — предиктор развития инсульта и сосудистой деменции [37; 38].

Таким образом, ранняя диагностика нарушений когнитивных функций служит профилактикой развития грубых поражений мозга при ХНМК и ранним назначением эффективной терапии.

Разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящие к острым нарушениям мозгового кровообращения или к хронической ишемии головного мозга, являются причинами СРКФ. Самые важные из них — гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий, заболевания сердца, сахарный диабет. Реже называются васкулиты, наследственная патология (например синдром CADASIL), сенильная амилоидная ангиопатия [30]. Продолжающиеся научные исследования постоянно совершенствуют наше представление о патогенезе расстройств когнитивных функций при ХСМН, однако единым на протяжении десятилетий является мнение, что в основе их развития лежит длительно существующий патологический процесс, приводящий к значимому нарушению кровоснабжения головного мозга [30; 37–40]. С нашей точки зрения, клиничко-патогенетические варианты СРКФ, описанные В. В. Захаровым и Н. Н. Яхно [32], позволяют практикующему врачу четко понять механизм их развития и выбрать необходимое диагностическое направление и дифференцированную патогенетическую терапию.

Выделяют следующие варианты нарушений когнитивных функций:

— расстройства когнитивных функций вследствие единичного инфаркта мозга в так называемых стратегических зонах (таламус, полосатые тела, гиппокамп, префронтальная лобная кора, зона теменно-височно-затылочного стыка). Такие когнитивные нарушения возникают остро, а затем, как правило, полностью или частично регрессируют, как это происходит с другими очаговыми неврологическими симптомами при инсульте;

— расстройства когнитивных функций вследствие повторных крупноочаговых инфарктов мозга тромботической или тромбоэмболической природы (течение данного варианта характеризуется чередованием ступенеобразного усиления нарушений, ассоциированных с повторными инфарктами мозга, и эпизодов стабильности);

— субкортикальные СРКФ, развивающиеся вследствие хронической неконтролируемой арте-

риальной гипертензии, при которой наличие высокого артериального давления приводит к изменениям в сосудах мелкого калибра с поражением, прежде всего, глубинных структур полушарий головного мозга и базальных ганглиев с формированием у данной группы пациентов множественных лакунарных инфарктов, зон лейкоарайоза (клинически отмечается неуклонное прогрессирование симптомов с эпизодами ступенчатого их усиления);

— расстройства когнитивных функций вследствие геморрагических инсультов (клинически выявляется картина, схожая с тем, что наблюдается при повторных инфарктах мозга).

Клиническая картина СРКФ — гетерогенна. Однако субкортикальный их вариант имеет характерные клинические проявления. Поражение глубинных отделов головного мозга приводит к разобщению лобных долей и подкорковых структур и формированию вторичной лобной дисфункции. Это, прежде всего, проявляется такими нейродинамическими расстройствами, как снижение скорости переработки информации, ухудшение переключаемости внимания, уменьшение оперативной памяти, а также нарушением исполнительных функций. Снижение кратковременной памяти носит вторичный характер и обусловлено имеющимися у данной группы пациентов нейродинамическими расстройствами. Нарушения когнитивных функций при субкортикальном варианте СРКФ нередко сочетаются с эмоционально-аффективными расстройствами в виде депрессии и эмоциональной лабильности.

Клинические особенности других вариантов сосудистых расстройств когнитивных функций определяются как патогенезом их развития, так и локализацией патологического очага. Снижение кратковременной памяти с признаками первичной недостаточности запоминания поступающей информации встречается при ХНМК редко. Развитие «гиппокампального» типа мнестических расстройств (отмечается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением информации) у данной группы больных является прогностически неблагоприятным в отношении развития деменции. В этом случае в дальнейшем деменция носит смешанный (сосудисто-дегенеративный характер) [41].

Тщательное изучение когнитивных функций, характера их нарушений в различных подгруппах больных с ХНМК позволяет выделить особенности их расстройств в зависимости от ведущего этиологического фактора, их вызвавшего. Так, по нашим данным, для пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью характерны лобно-подкорковый тип расстройств познавательных функций (когнитивные нарушения дизрегуляторного характера) и при-

знаки снижения кратковременной памяти. Расстройства лобно-подкоркового типа включают нарушения исполнительных функций и нейродинамические расстройства, характеризующиеся замедлением скорости переработки информации, ухудшением переключаемости внимания и оперативной памяти. При этом увеличение выраженности хронической сердечной недостаточности до III функционального класса сопровождается нарастанием степени дисфункции теменно-височно-затылочных областей головного мозга и появлением зрительно-пространственных нарушений [42].

Знание особенностей расстройств когнитивных функций в различных подгруппах пациентов при ХНМК позволяет не только правильно выстроить диагностический поиск в отношении причин их развития, но и помогает сформулировать рекомендации по особенностям предоставления информации больным при проведении широко распространенных в терапевтических кругах «Школ для пациентов». Например, пациентов с лобно-подкорковым типом когнитивных расстройств следует обучать алгоритмам поведения при изменении в состоянии их здоровья, а больным с дисфункцией теменно-височно-затылочных областей целесообразно многократное повторение необходимой информации при том, что воспринимаемая при помощи зрительного анализатора информация должна быть максимально проста для запоминания.

В случае развития деменции сосудистого типа в клинической картине, кроме признаков профессиональной, бытовой, социальной дезадаптации, присутствуют грубые поведенческие нарушения, такие как раздражительность, снижение критики, патологическое пищевое и половое поведение (гиперсексуальность, булимия).

Для оценки состояния когнитивных функций используют нейропсихологические методики исследования. С нашей точки зрения, следует проводить скрининговое нейропсихологическое тестирование с использованием широко известных простых методик, которые направлены на выявление умеренных расстройств когнитивных функций и деменции, а также на оценку эмоционально-волевой сферы. Общепринятым стандартом скрининга нарушений когнитивных функций является тестирование по КШОПС [7]. Эта шкала позволяет выявлять в основном нарушения «альцгеймеровского типа». Однако пациенты с ХНМК, даже при значительной выраженности нарушений когнитивных функций, могут получить по КШОПС высокий балл, так как у данной группы больных преимущественно страдают передние отделы головного мозга. Таким образом, нейропсихологические тесты, чувствительные к лобной дисфункции, целесообразно использовать у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такими методиками являются,

**Оценка когнитивных функций пациентов  
с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью при лечении Кортексином**

Тест	До введения Кортексина	После введения Кортексина	Динамика состояния, %		
			Улучшение	Без изменения	Ухудшение
Minimal mental test	26,90±1,42	29,30±0,73	100	0	0
Шкала Национального института здоровья США	3,30±0,92	1,90±1,12	93,3	6,7	0
Нейропсихологический тест	10,93±0,82	11,86±0,28	86,6	6,6	6,8
Проба Мюнстерберга	0,54±0,68	1,38±0,93	86,7	0	13,3

в частности, тест рисования часов и батарея лобных тестов [43]. Как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции в настоящее время широко в практике стала использоваться MoCA test [44]. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Поэтому методика может применяться для диагностики как сосудистых, так и первично дегенеративных нарушений когнитивных функций. При оценке эмоционально-волевой сферы для выявления астении предлагаем использовать ШАС, тревоги — шкалу самооценки Спилбергера, депрессии — шкалу Зунга. Однако применение последних методик требует больших затрат времени, что затрудняет их широкое использование в повседневной клинической практике.

Очаговые симптомы — неотъемлемая часть ХНМК и проявляются в развернутой стадии, нередко приводят к снижению качества жизни пациентов, в том числе к частым падениям. Наиболее типичные очаговые симптомы — нарушения походки в виде ее замедления, скованности, шарканья, пошатывания и трудности с пространственной организацией движений. Также у большинства пациентов отмечается легкая двусторонняя пирамидная недостаточность и лобные симптомы. К ранним маркерам двигательных расстройств при ХНМК относят нарушения инициации ходьбы, «застывания» и патологическую асимметрию шага.

Главной причиной нарушения ходьбы и позы может быть амиостатический синдром. При развитии этого синдрома паркинсонизма целесообразно назначать препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов (Проноран) и амантадинов. Использование таких средств положительно влияет на ходьбу пациента, а также улучшает когнитивные функции.

Кроме того, 80 наших пациентов с нарушениями когнитивных функций получили лечение Кортексином под контролем концентрации биомаркеров ишемии нейронов — антитела к NR<sub>2</sub>

субъединице NMDA глутаматных рецепторов (табл. 1).

Итак, после проведенного лечения Кортексином в дозе 10 мг внутримышечно на протяжении 10 дней уровень натуральных антител к NR<sub>2</sub>A субъединице NMDA глутаматных рецепторов достоверно снижался. Отмечена достоверная корреляция между улучшением качества жизни больных и снижением уровня антител у 86,6 % пациентов ( $r=0,78$ ).

### Выводы

У больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью и выраженными нарушениями когнитивных функций на фоне терапии Кортексином статистически достоверно улучшаются когнитивные функции и качество жизни. После курса инъекций Кортексина большинство пациентов отмечают улучшение самочувствия, уменьшение неврологических симптомов и признаков (головной боли, головокружения, нарушений сна, шума в ушах и др.). В процессе лечения не выявлено побочных эффектов, связанных с применением препарата.

Анализ динамики натуральных антител к NR<sub>2</sub>A субъединице NMDA глутаматных рецепторов продемонстрировал корреляцию между снижением уровня антител и положительной динамикой неврологических и психологических показателей пациентов. Использование этого метода можно рекомендовать для диагностики ишемического поражения головного мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н. В.* Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н. В. Верещагин, А. Н. Ажибладзе, А. Ю. Бархатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – № 2. – С. 57–64.
2. *Гусев Е. И.* Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. *Дамбинова С. А.* Биомаркеры церебральной ишемии. Разработка, исследование и практика / С. А. Дамбинова, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец. – СПб.: ООО «ИПК Коста», 2013. – 336 с.
4. *Дамулин И. В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И. В. Дамулин; под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.



5. *Скоромец А. А.* Неврологический статус и его интерпретация / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
6. *Скоромец А. А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы : рук-во для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – СПб. : Политехника, 2014. – 623 с.
7. *Folstein M. F.* Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psych. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
8. *Динамика* биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином / О. К. Гранстрем, С. А. Дамбинова, М. М. Дьяконов [и др.] // *Инновации в неврологии и нейрохирургии : междунар. науч.-практ. конф. Улан-Уде, 26–30 июля 2015 г. : статьи и тезисы докладов.* – Улан-Уде, 2015. – С. 18–22.
9. *Транзиторная* ишемическая атака — мультидисциплинарная проблема / В. В. Гудкова, Т. В. Шанина, Е. А. Петрова, Л. В. Стаховская // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – № 3. – С. 20–24.
10. *Мхитарян Э. А.* Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства / Э. А. Мхитарян, И. С. Преображенская // *Неврологический журнал (Приложение).* – 2006. – № 1. – С. 4–12.
11. *Яхно Н. Н.* Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // *Неврологический журнал.* – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10–19.
12. *Clark L. A.* Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications / L. A. Clark, D. Watson // *J. Abnorm. Psychol.* – 1991. – Vol. 100, N 3. – P. 316–336.
13. *Stahl S. M.* Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications / S. M. Stahl. – N. Y. : Cambridge University Press, 2008. – 601 p.
14. *Depression* duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression / Y. I. Sheline, M. Sanghavi, M. A. Mintun, M. H. Gado // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, N 12. – P. 5034–5043.
15. *Drevets W. C.* Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression / W. C. Drevets // *Prog. Brain Res.* – 2000. – Vol. 126. – P. 413–431.
16. *Enlargement* of the amygdala in patients with a first episode of major depression / T. Frodl, E. Meisenzahl, T. Zetzsche [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, N 9. – P. 708–714.
17. *Hamidi M.* Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes / M. Hamidi, W. C. Drevets, J. L. Price // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55, N 6. – P. 563–569.
18. *Hippocampal* volume reduction in major depression / J. D. Bremner, M. Narayan, E. R. Anderson [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, N 1. – P. 115–118.
19. *Morphometric* evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression / G. Rajkowska, J. J. Miguel-Hidalgo, J. Wei [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45, N 9. – P. 1085–1098.
20. *Ongur D.* Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders / D. Ongür, W. C. Drevets, J. L. Price // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95, N 22. – P. 13290–13295.
21. *Rajkowska G.* Cell pathology in bipolar disorder / G. Rajkowska // *Bipolar Disord.* – 2002. – Vol. 4, N 2. – P. 105–116.
22. *Reduced* glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder / D. Cotter, D. Mackay, S. Landau [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, N 6. – P. 545–553.
23. *Reduced* volume of orbitofrontal cortex in major depression / J. D. Bremner, M. Vythilingam, E. Vermetten [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, N 4. – P. 273–279.
24. *Sheline Y. I.* Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain / Y. I. Sheline // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54, N 3. – P. 338–352.
25. *Яхно Н. Н.* Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // *Русский медицинский журнал.* – 2002. – Т. 10, № 12/13. – С. 539–542.
26. *The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ):* a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization / B. Terluin, H. W. van Marwijk, H. J. Adèr [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2006. – Vol. 6. – P. 34.
27. *Vascular* cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia / G. C. Román, P. Sachdev, D. R. Royall [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 226, N 1/2. – P. 81–87.
28. *Дамулин И. В.* Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза / И. В. Дамулин. – М., 2006. – 39 с.
29. *Нарушения* кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скоромец, Н. Н. Яхно // *Болезни нервной системы : рук-во для врачей / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман.* – М. : Медицина, 2005. – С. 231–302.
30. *Захаров В. В.* Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема / В. В. Захаров // *Доктор.* – 2006. – № 5. – С. 19–20.
31. *Преображенская И. С.* Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение / И. С. Преображенская, Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал.* – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 45–50.
32. *Захаров В. В.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
33. *The effects* of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure / G. Zuccala, C. Pedone, M. Cesari [et al.] // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 97–103.
34. *Athilingam P.* Heart and brain matters in heart failure: a literature review / P. Athilingam, K. B. King // *J. New York State Nurses Assoc.* – 2007. – Vol. 38, N 2. – P. 13–19.
35. *Cohen M. B.* A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment / M. B. Cohen, P. J. Mather // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2007. – Vol. 16, N 3. – P. 171–174.
36. *Яхно Н. Н.* Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 13–17.
37. *Hachinski V.* Vascular dementia: radical re-definition. In *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects* / V. Hachinski; ed. by L. A. Carlson, S. G. Gottfries, B. Winblad. – Basel ETC : S. Karger, 1994. – P. 2–4.
38. *Hachinski V. C.* Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly / V. C. Hachinski, N. A. Lassen, Y. Marshall // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 207.
39. *Захаров В. В.* Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга / В. В. Захаров, Д. О. Громова // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – № 10. – С. 49–54.



40. *Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога* / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, П. А. Коваленко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 33, № 4. – С. 32–40.

41. *Захаров В. В.* Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1325–1329.

42. *Умеренные когнитивные нарушения у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью* / В. С. Краснов, В. А. Сорокоумов, А. А. Тимофеева, М. Ю.

Ситникова // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». – СПб., 2012. – С. 401.

43. *The FAB: a frontal assesment battery at bedside* / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1621–1626.

44. *Nasreddine Z. S.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bedirian // J. Amer. Geriatrics Soc. – 2005. – Vol. 53, N 4. – P. 695–699.

Поступила 20.08.2015

Рецензент д-р мед. наук, доц. А. Н. Стоянов

УДК 615.015:615.21/.26:616-005.4:617.735:617.731

**І. Л. Черешнюк**, канд. мед. наук,

**О. А. Ходаківський**, д-р мед. наук, доц.,

**Г. В. Загорій<sup>1</sup>**, д-р фарм. наук, проф.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АДЕМОЛУ ЗА МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ СІТКІВКИ ТА ЗОРОВОГО НЕРВА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ОКА НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна,*

<sup>1</sup> *Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна*

УДК 615.015:615.21/.26:616-005.4:617.735:617.731

**І. Л. Черешнюк, О. А. Ходаківський, Г. В. Загорій<sup>1</sup>**

## ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АДЕМОЛУ ЗА МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ СІТКІВКИ ТА ЗОРОВОГО НЕРВА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ОКА НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна,*

<sup>1</sup> *Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна*

Дана робота присвячена характеристиці патоморфологічних змін у сітківці та зоровому нерві, що наявні після ішемії-реперфузії ока кроля (створення підвищеного до 125 мм рт. ст. внутрішньоочного тиску за допомогою стовпчика рідини заввишки 170 см, що розміщений у системі для інфузій, яка з'єднує передню камеру ока з флаконом 0,9 % розчину NaCl) на тлі алоксанового цукрового діабету (одноразове введення алоксану моногідрату в крайову вену вуха дозою 200 мг/кг у вигляді 5,0 % розчину в ацетатному буфері з рН 4,5). Доведено спроможність модулятора поліамінового сайту NMDA-рецепторів, 1-1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду — адемола зберігати цитоархітектоніку досліджуваних структур зорового аналізатора, що свідчить про наявність у нього нейроретинопротекторних властивостей.

**Ключові слова:** адемом, нейроретинопротекція, сітківка, зоровий нерв, ішемія-реперфузія ока, кролі.

UDC 615.015:615.21/.26:616-005.4:617.735:617.731

**I. L. Chereshnyuk, O. A. Khodakivskyu, G. V. Zagoriy<sup>1</sup>**

## ADEMOL NEURORETINOPROTECTIVE PROPERTIES CHARACTERISTICS USING RETINA AND OPTIC NERVE MORPHOLOGICAL CHANGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL EYE ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE BACKGROUND OF ALLOXANE-INDUCED DIABETES

*Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine,*

<sup>1</sup> *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

This work is devoted to the characterization of pathological changes in the retina and optic nerve, occurring after ischemia-reperfusion rabbit eye (creating of increased up to 125 mm Hg of the intraocular pressure with column liquid height 170 cm, which is a system for infusion, which connects the anterior chamber of the eye with a bottle of 0.9% NaCl solution) on the background of alloxan induced diabetes (a single alloxan monohydrate dose into the marginal ear vein dose of 200 mg/kg as a 5.0% solution in acetate buffer, pH 4.5). It was analyzed an ability of the modulator polyamine site NMDA-receptor 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride — ademol to keep cytoarchitectonics of structures studied visual analyzer, indicating the presence of neuroretinoprtective properties.

**Key words:** ademol, neuroretinoprotection, retina, optic nerve, ischemia-reperfusion of eye, rabbits.